Aus dem Physiologischen Institut der Universität München
Vorstand: *Professor Dr. med. u. phil. Broemser*

Wirkung des Adrenalins auf die Mechanik des Muskels

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin

verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität
in München

vorgelegt von

Jack A. Friedman
(USA)

München 1938

Buchdruckerei Otto Boeck, München 9, Immergrünstrasse 2

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Bayerischen Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

Referent:
Professor Dr. med. u. phil. Broemser

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet!

Wirkung des Adrenalins auf die Mechanik des Muskels

Die Wirkung des Adrenalins auf den Muskel im Sinne einer Leistungssteigerung ist seit den Untersuchungen von Oliver und Schäfer (1) bekannt und wurde von zahlreichen späteren Forschern bestätigt (2—9). Dabei wurde sowohl durch intravenöse Injektion des Adrenalins bei dem in Situ belassenen Muskel wie bei direkter Applikation auf den ausgeschnittenen Muskel eine Erhöhung der Zuckungskurve gegenüber der Normalkurve des jeweiligen Vergleichspräparats beobachtet. Das Adrenalin besitzt demnach unabhängig von seiner Kreislaufwirkung eine ausgesprochene Affinität zum Muskelgewebe, und zwar zu deren motorischer Endplatte, wie Okuschima (10) auf Grund seiner Untersuchungen am curarisierten Muskel zeigen konnten. Der Bereich der wirksamen Konzentration schwankt — je nach Art der Methodik — nach den Angaben der Autoren zwischen 1 : 1000 bis 1 : 10 000000. Die bei den verschiedenen Konzentrationen erzielten Ergebnisse weichen zum Teil erheblich von einander ab. Schon aus diesem Grunde scheint eine nochmalige Überprüfung der bisherigen Untersuchungen berechtigt.

Die Beziehung der beschriebenen Adrenalinwirkung zu den mechanischen Grössen (Länge und Spannung) des Muskels blieb bis jetzt bei fast allen Untersuchungen unberücksichtigt. Vielmehr hat man allgemein aus der Veränderung der Hubhöhe Schlüsse auf die Leistung gezogen, ohne den mechanischen Ausgangszustand des normalen Muskels mit dem des adrenalinisierten zu vergleichen. Da theoretisch durchaus eine Änderung der mechanisch-elastischen Eigenschaften des Muskelgewebes durch das Adrenalin möglich er-

scheint, (wie sie Embden tatsächlich festzustellen glaubte) kann die tatsächliche Steigerung unter Adrenalineinfluss nur bei genauer Kenntnis der jeweiligen Ausgangsbedingung richtig beurteilt und womöglich quantitativ erfasst werden. Dazu ist es erforderlich, die Gleichgewichtskurven des ruhenden und tätigen Muskels ohne und mit Adrenalin vergleichsweise zu bestimmen. Es ist dies im wesentlichen die Aufgabe vorliegender Untersuchungen.

Zur Registrierung der Muskelzuckung wurde die von Debler (11) und später von Reichel (12) angewandte Apparatur ohne wesentliche Änderung übernommen. Die Versuche wurden an nicht curarisierten Sartorii (Rana esculenta = Winterfrösche) angestellt; die Reizung erfolgte direkt durch unter- maximale Einzelöffnungsinduktionsschläge. Für die Zuverlässigkeit der Experimente musste eine völlige Übereinstimmung von normalen mit dem adrenalinisierten Muskel in Grösse, Dicke usw. erfordert werden. Da eine derartige Gleichheit nur an einem und demselben Muskel zu erwarten ist, wurde innerhalb einer Versuchsreihe ein und derselbe Muskel zur Darstellung der Normal- und Adrenalinkurven verwandt. Es wurde dabei folgendermassen verfahren: Der frisch excidierte, nicht adrenalinisierte Muskel, der zwischen einem völlig starren isometrischen Hebel (auf die Darstellung isometrischer Maxima konnte verzichtet werden) und einem beweglichen isotonischen Hebel befestigt war, schrieb zunächst isotonische Normalkurven unter jeweils verschiedener Belastung (1. Reihe), wurde dann **unverändert** in dem Hebelsystem belassen, etwa drei Minuten lang unter dem Einfluss von Adrenalin durch Bepinseln gesetzt und in diesem Zustand nochmals zu isotonischer Zuckung gereizt (2. Reihe). In einigen Versuchen wurde (etwa fünf Minuten nach der zweiten Reihe) noch eine dritte Reihe isotonischer Zuckung aufgenommen, die eine womöglich zeitbedingte Verstärkung oder Abschwächung der Adrenalinwirkung klären sollte. Die Ergebnisse der Versuche sind folgende (siehe Tafel Abb. 1):

1. Die Ausgangslängen des Muskels bei verschiedener Belastung ändern sich unter Adrenalineinfluss **nicht**; die Ruhedehnungskurve des normalen und des adrenalinisierten Muskels sind also dieselben. Der Elastizitätsmodul des Muskels erfährt durch Adrenalin keine Veränderung. Die von Embden (13) festgestellte Verlängerung beim Eintauchen des Muskels in Adrenalinlösung konnte demnach nicht nachgewiesen werden.
2. Die Dauer T der Zuckung ist beim adrenalinisierten Muskel gegenüber dem normalen verkürzt. Die Kurve zeigt einen steileren Anstieg und schnelleren Abfall. Diese Wirkung auf den absteigenden Teil der Kurve konnte in fast allen Fällen festgestellt werden.
3. Die isotonischen Zuckungsmaxima des adrenalinisierten Muskels liegen höher als die des normalen Muskels. Der Konzentrationsbereich, in dem eine solche Erhöhung eintritt, liegt zwischen 1 : 40 000 bis 1 : 10 000; oberhalb dieser Grenze wird eine Erniedrigung der Zuckungskurve beobachtet — wahrscheinlich als Folge einer Muskelschädigung, wie aus zahlreichen verschiedenen Konzentrationen angestellten Versuchen hervorgeht. Im Falle einer Erhöhung der Zuckungskurve durch das Adrenalin dauert diese Wirkung nicht länger als etwa 2 — 3 Minuten. Gewöhnlich war zehn Minuten nach Applikation des Adrenalins wieder dieselbe Zuckungshöhe wie bei normalem Muskel erreicht (3. Reihe).
4. Der Betrag, um den die Zuckungskurve des adrenalinisierten Muskels höher (oder niedriger) als die des normalen Muskels liegt (= Verkürzungsdifferenz dv), ist im Verlauf einer Zuckungsreihe für jeweils verschiedene Belastungen gleich gross. Die von Reichel (12) für den unvergifteten Muskel aufgestellten Beziehungen zwischen Ruhe und Reizzustand, gelten demnach auch für den unter Adrenalin aufgestellten Muskel: Ist die maximale Verkürzung des normalen Muskels = Vo, so

ist die des adrenalinisierten (V_{Ao}): $V_{Ao} = V_o + dv$; und die jeweiligen Verkürzungen des um L verlängerten Muskels ($= V'_A$); $V'_A = V_{Ao} - \frac{L}{2} + dv$. In Abb. 2 sind die Verkürzungen V als Funktionen der jeweiligen Verlängerung L für normal- und adrenalisierten Muskel dargestellt. Die Verbindung der erhaltenen Punkte ergeben zwei parallele Grade. Die Verkürzungen verhalten sich zu den Verlängerungen wie 1: 2. Die Kurven der isotonischen Maxima des Adrinalinmuskels ist demnach gegenüber derjenigen des normalen Muskels um den jeweiligen Betrag dv nach links auf der Abszisse verschoben, die Kurve der isometrischen Maxima, die sich nach Reichel (12) aus Ruhedehnungskurve und isotonischen Kurve ermitteln lässt, ist um den Betrag ds auf den Ordinate nach oben gerückt; der Punkt der absoluten Muskelkraft liegt um den Wert 2 dv weiter nach rechts (Abb. 3). Das Längenspannungsdiagramm eines Muskels ändert sich also unter Adrenalineinfluss genau so, wie wenn der Muskel **stärker gereizt** worden wäre.

Eine solche Wirkung kann entweder durch Steigerung der Erregbarkeit oder durch Verstärkung der kontraktilen Kraft des Muskels hervorgerufen werden. Da das Adrenalin auf Grund der Untersuchungen von Okuschima (10) an der Nervenendplatte angreift, der curarisierte Muskel also nicht auf Adrenalin anspricht, ist es wahrscheinlich, dass das Adrenalin zunächst die Erregbarkeit und damit mittelbar die Leistung des Muskels steigert. Diese Hypothese stimmt mit den Ansichten zahlreicher Autoren überein.

Einen konstanten Wert der Adrenalinwirkung in Abhängigkeit von Konzentration, Reizstärke usw. anzugeben, ist auf Grund der Versuche nicht möglich.

Die Grössen dv schwanken bei verschiedenen Versuchen in derselben Konzentration zwischen 0,2 und 1,0 cm Ausschlag, d. h. 0,3 bis 1,0 mm tatsächlicher Muskelverkürzung und sind

unabhängig von der jeweiligen Hubhöhe. In der folgenden Tabelle sind die bei den einzelnen Versuchen erhaltenen Werte zusammengestellt.

Versuch:	Konzentration:	Verkürzung Normal-muskel: cm	Verkürzung Adrenalin-muskel: cm	dv. cm
1.	1 — 1 000 000	3	2,9	— 0,1
2.	1 — 500 000	2,0	1,95	— 0,05
		1,64	1,46	
		0,9	0,98	
3.	1 — 200 000	1,7	1,65	— 0,05
4.	1 — 100 000	2,9	2,5	— 0,05
	(nach 5' Kontrolle	1,5)	1,45	
5.	1 — 50 000	2,6	2,65	+ 0.05
			(nach 5' 2,4)	— 0,2
6.	1 — 40 000	1,4	1,7	+ 0,3
7.	1 — 30 000	2,5	2,6	+ 0,1
8.	1 — 20 000	2,66	3,03	+ 0,37
9.	1 — 20 000	2,85	2,85	0,0
9a.	1 — 10 000 (10'ringer)	2,56	2,74	+ 0,18
	(nach 5')	1,93	2,06	+ 0,16
		1,45	1,57	+ 0,12
10.	1 — 10 000	2,06	2,2	+ 0,14
11.	1 — 25 000	2,3	2,6	+ 0,3
13.	1 — 10 000	3,1	3,2	+ 0,1
14.	1 — 10 000	2,05	2,4	+ 0,35
15.	1 — 5 000	1,7	1,4	— 0,3
16.	1 — 1 000	2,2	1,1	— 1,1

Zusammenfassung

Die von früheren Autoren mitgeteilten Ergebnisse konnten im wesentlichen bestätigt werden, wenn auch nicht alle Versuche eindeutige Resultate lieferten, so zeigte sich doch, dass das Adrenalin eine unmittelbare spezifische Wirkung auf die Muskeltätigkeit hat. Die mechanischen Eigenschaften des Muskels bleiben dabei unverändert.

Dagegen muss in Übereinstimmung mit anderen Autoren angenommen werden, dass die Erregbarkeit unter dem Einfluss von Adrenalin bestimmter Konzentration gesteigert wird.

Herrn Professor Dr. med. u. phil. Broemser danke ich für die freundliche Ermöglichung der vorliegenden Arbeit.

Lebenslauf

Ich Jack A. Friedman, bin am 16. Oktober 1907 zu New York geboren. Nach einer Studienzeit von 12 Jahren in der Volksschule und De Witt Clinton High School, absolvierte ich nach vier Jahren an der New York College, wo ich das Baccalaureate für freie Kunst und Wissenschaft erhielt.

Von 1929 bis 1932 war ich Assistent in der Abteilung für Laboratorien und Forschung des Gesundheitsamtes des Staates New York.

Seit 1932 habe ich ohne Unterbrechung an der Universität München, Medizinische Fakultät, studiert.

Literatur-Verzeichnis

1. **Oliver und Schäfer** J. of Physiologie, Bd. 16, S. 1, 1894; Bd. 17, S. 9, 1895
2. **Boruttau** Pflügers Archiv 78, 79, 1899
3. **Kuno** J. of Physiologie, 49, 133, 1915
4. **Takayasu** Quart J. of Exp. Physiologie, Bd. 9, 347, 1916
5. **Langer** Z. für physiologische Chemie, Bd. 120, 249. 1922
6. **Gruber** J. of Pharm. u. Experimental Therapeutics Bd. 23, 53, 1924
7. **Piccinini** Bull d. Serenze med. Bologna, Bd. 10, S. 157, 1922
8. **Guglelmedi** Cpd. Rend. Seansce de Ger soc 95, 1284, 1926
9. **Corkill und Thiegs** J. of Physiologie, Bd. 78, 61, 1933
10. **Okuschima** Acta Scholae med. Kioto, Bd. 93, 1919/20
11. **Debler** Zt. d. Biol. 1936
12. **Reichel** Zt. d. Biol. 97, 429, 1936
13. **Embden und Adler** Hoppe Seyler, Z. f. Phys. Chemie, Bd. 118, S. 1, 1922

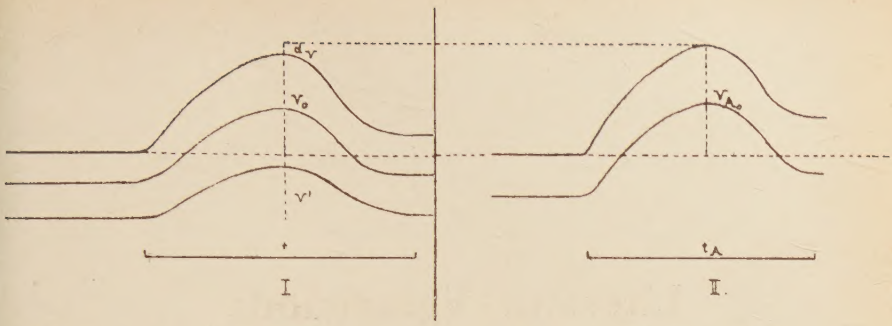


Abb. 1 Normal Adrenalin 1 : 25000

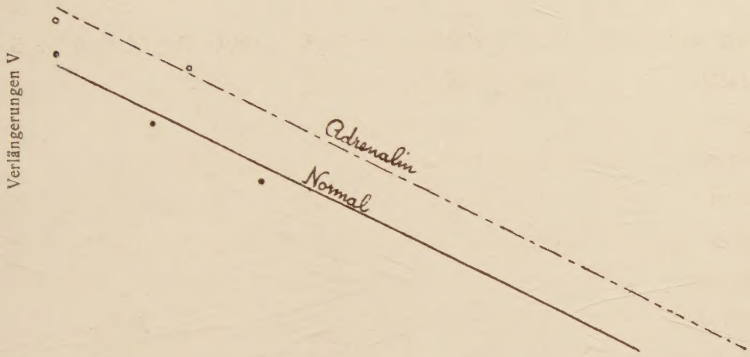


Abb. 2 Verlängerung L

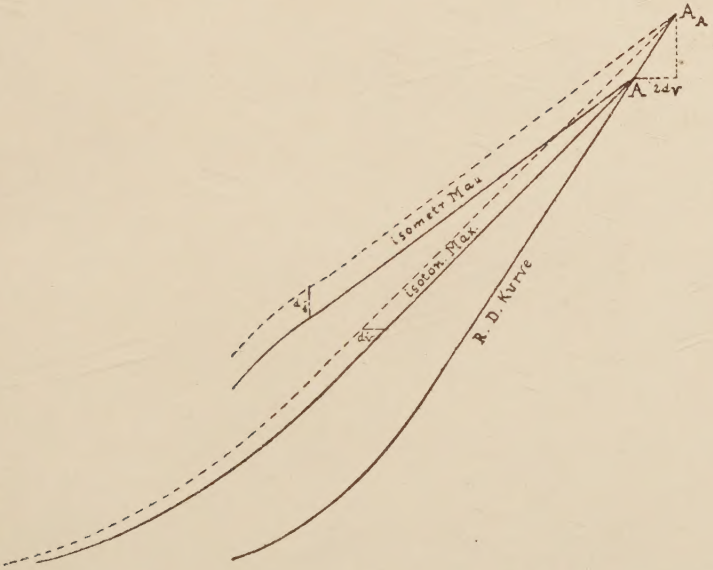
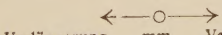


Abb. 3



Gestrichelte Linien: Adrenalin - Kurven
Ausgezogene Linien: Normal - Kurven